In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









Les Sympathomimétiques

Introduction

•**Le Système nerveux sympathique**:
régulateur des activités d'organes comme le cœur et la circulation périphérique, particulièrement en état de stress.

•**Activation du système sympathique** :
libération de **la noradrénaline** à partir des fibres terminales de ce système. La noradrénaline est responsable a son tour de l'activation des récepteurs adrénergiques post synaptiques.

•**Sous l'effet d'un stress**:
la médullosurrénale libère **l'adrénaline** qui est transportée par voie sanguine jusqu'aux cellules des tissus contenant des récepteurs adrénergiques.

Introduction

- Les médicaments qui miment les effets de la noradrénaline et de l'adrénaline sont appelés **sympathomimétiques.**

- Certains de ces sympathomimétiques agissent directement sur les récepteurs adrénergiques (**agonistes directs**),

- D'autres agissent indirectement, par la libération de catécholamines endogènes **(agonistes indirects)**

Données pharmacologiques sur les sympathomimétiques

Types de récepteurs sympathomimétiques (adrénergiques)

- Les récepteurs sont de type **Alpha** et **Bêta** (**Ahlquist 1948**)
- les récepteurs **α 1 (post- synaptiques)** et **α 2 (pré- synaptiques)**

  Se distinguent par leur affinité aux médicaments **α** – bloquants, comme la prazocine.
- **β 1: (cardiaques)** ont une **affinité égale** à l'adrénaline et la noradrénaline.
- **β 2: (bronchiques, vx, utérins) plus grande affinité** pour l'**adrénaline** que pour la noradrénaline.

Données pharmacologiques sur les sympathomimétiques
(suite)

Types de récepteurs sympathomimétiques (adrénergiques)

Les récepteurs à la dopamine:

- La dopamine réagit avec d'autres récepteurs que les récepteurs alpha et bêta
- Ils sont nombreux dans le cerveau et les vaisseaux splanchniques et rénaux.
- Deux types de récepteurs dopaminergiques **D1** et **D2**

Données pharmacologiques sur les sympathomimétiques (suite)

Sélectivité des agonistes adrénergiques

Certains sympathomimétiques sont sélectifs d'un récepteur spécifique, à faible dose, et les fortes doses ont des effets sur tous les récepteurs.

Agonistes	Récepteurs
Alpha	
- Phénylephrine, méthoxamine	- Sélectivité α 1
- Adrénaline, noradrénaline	- Sélectivité α 1, α 2
- Clonidine	- Sélectivité α 2
Bêta	
- Noradrénaline, dobutamine	- Sélectvité β 1 (Cardiaque)
- Isoprénaline, adrénaline	- β 1, β 2
- Salbutamol, terbutaline	- Sélectvité β 2

Les catécholamines

Adrénaline, noradrénaline, isoprénaline, dopamine, dobutamine.

- **L'adrénaline**: St récepteurs **α et β** .
- **La noradrénaline**: St récepteurs **alpha** et possède peu d'effet sur les récepteurs **β 2**.
- **L'isoprénaline**: St récepteurs **β1 et β2** mais n'a pas d'action sur les récepteurs **α** .
- **La dopamine**: neurotransmetteur central qui est aussi un précurseur métabolique de **l'adrénaline et la noradrénaline, D1, D2.**
- **La dobutamine**: **St sélectif** pour les récepteurs **β1** adrénergiques.

Les catécholamines

Les effets des catécholamines

	Adr	NA	isop	Dop	Dob
1. Cœur					
• Force de contraction	+	+	+	+	+
• Débit cardiaque	+	0/-	+	+	+
2. FC	+	-	+	0/+	0/+
3. Résistances vx	-	+	-	-	-
4. PA					
• Systolique	+	+	0/+	+	+
• Diastolique	-	+	-	0/+	0/+
5. Muscles lisses non vx	-	-	-	?	?
6. Respiration					
• Fréquence	+	+	?	?	?
• Capacité vitale	+	+	?	?	?
7. Métabolismes					
• Glycogénolyse	+	+	+	+	+
• Lipolyse	+	+	+	+	+

Non catécholamines

Ils n'agissent pas directement sur les récepteurs adrénergiques, mais présentent un **mode d'action indirecte par la libération de la noradrénaline de ses vésicules de stockage dans la fibre nerveuse** terminale adrénergique provoquant ainsi, sa disponibilité pour réagir avec les récepteurs adrénergiques d'ou un effet sympathomimétique.

Non catécholamines

- **Amphétamines**
- **Phényléphrine**
- **Ephédrine**
- **Clonidine, méthyldopa**
- **Salbutamol, terbutaline**

Non catécholamines

Distinction pratique entre sympathomimétiques directes et indirectes:

Distinction expérimentale par la comparaison des courbes doses-réponses de médicaments sur des organes sélectionnés, et après traitement a la **réserpine** (la réserpine provoque « une déplétion » d'amines sympathomimétiques naturels a partir de leur site de stockage, et permet ainsi d'identifier leur importance).

Les non-catécholamines :

- Sont efficaces par voie orale.
- Résistent à l'inactivation hépatique des médicaments,
- Obligation d'utiliser de grandes doses pour avoir des effets.

Non catécholamines

Amphétamines: ex méthylphénidate

- Actions stimulantes du **SNC** qui sont responsables en grande partie de son mauvais usage (dopage lors de compétitions sportives).

- Les effets centraux :
- une élévation de l'humeur
- un esprit alerte
- une diminution de l'appétit.

Les effets périphériques sont d'ordre **alpha** et **bêta**, grâce a une libération de catécholamines.

Non catécholamines

Phényléphrine

- Agit par stimulation directe du récepteur (alpha agoniste).
- La phényléphrine n’est pas un dérivé catéchol, elle n’est pas inactivée par la Cathéchl- O-éthyl transférase (COMT), ce qui explique sa longue durée d’action.
- Elle est mydriatique efficace,
- Elévateur de la pression artérielle
- Décongestionnant O.R.L.

Non catécholamines

Ephédrine et pseudoéphédrine

- L'éphédrine n'est pas un dérivé catéchol, présente une longue durée d'action.
- Agit par libération de catécholamines à partir des sites de stockage, mais possède en plus une action directe sur les **R** adrénergiques alpha et bêta.
- Une partie traverse la barrière hémato-encéphalique et arrive au S.N.C, provoquant une stimulation centrale dite « amphetamin-like ».
- D'où limitation de l'utilisation de l'éphédrine à la simple décongestion nasale, quand celle-ci s'avère indispensable.

Sympathomimétiques sélectifs

Les agonistes alpha 2 sélectifs

- Ils sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.
- **Clonidine** et **Méthyldopa** seront envisagées dans le chapitre des anti-hypertenseurs.

Sympathomimétiques sélectifs

Les agonistes bêta 2 sélectifs

1. Salbutamol

Action plus importante sur les récepteurs bêta 2 bronchiques que sur les récepteurs bêta 1 cardiaques à doses thérapeutiques moyennes. Il est administré en aérosol en cas d’asthme aigu ou chronique.

2. Terbutaline

Mêmes indications que salbutamol

Pharmacologie clinique des sympatomimétiques

❑ Usage cardio-vasculaire:

Conditions dans lesquelles le flux sanguin ou la pression artérielle doivent être augmentés :

- **Hypotension :** hémorragie importante, ou surdosage en médicaments anti-hypertenseurs, ou infection, dans utilisation d'agonistes alpha sympathomimétiques comme: la **noradrénaline** et la **phényléphrine**, grâce a leurs effets vasoconstricteur
- En plus de l'expansion volémique.

Pharmacologie clinique des sympatomimétiques

- **Choc vasculaire** : par hypovolémie, insuffisance cardiaque et troubles de la résistance vasculaire. L'efficacité des vasoconstricteurs dans le choc est très discutée, parce que dans le choc la vasoconstriction par l'intervention du système nerveux sympathique est relativement intense. Le choix d'un agent vasoconstricteur ou bien vasodilatateur lors du traitement d'un choc, dépend de l'étiologie du choc et doit être conjugué avec un remplacement de la volémie (perfusions).

- **Choc cardiogénique**

Essentiellement du à un infarctus invasif du myocarde, pronostic mauvais. La **noradrénaline, dopamine et dobutamine** sont indiqués (inotropes + peu d'effet sur la fréquence; peu d'effet vasoconstricteur).

Pharmacologie clinique des sympatomimétiques

Usage cardio-vasculaire:

Conditions dans lesquelles le flux sanguin doit être réduit

- La réduction du flux sanguin en cas d'hémostase chirurgicale, pour réduire la diffusion des anesthésiques locaux en dehors du lieu d'intervention, et pour réduire la congestion de la muqueuse.
- Un agoniste alpha sympathomimétique est indiqué.
- L'hémostase du type pharmacologique est utilisée dans les chirurgies faciales, oropharyngée et nasopharyngée. Elle peut être utilisée par exemple en compresses nasales pour traiter une épistaxis.
- La cocaïne qui a des effets sympathomimétiques hémostatiques et agit en même temps comme anesthésique local, peut être utilisée en chirurgie du nasopharynx.

Pharmacologie clinique des sympatomimétiques

Indications cardiaques:

- Tachycardie paroxystique (auriculaire):

la **phényléphrine** qui provoque une vasoconstriction conduisant a une augmentation de la pression artérielle, induit de ce fait une réponse du nerf vague transformant l'arythmie en rythme sinusal. Ceci est utile dans le cas ou le malade présente une hypotension. Généralement, on préfère utiliser le vérapamil.

- **Bloc cardiaque complet et l'arrêt cardiaque** :

l'**isoprénaline** peut être utilisée en urgence. Cependant, les pacemakers sont plus efficaces et présentent une sécurité plus grande.

- **Insuffisance cardiaque congestive** :

les effets inotropes positifs de la **dobutamine** ont été utilisés avec quelques succès limités dans le temps (développement de tolérance au médicament).

Pharmacologie clinique des sympatomimétiques

Usages respiratoires

- Les sympathomimétiques sont utilisés dans le traitement de l'asthme bronchique.
- Les effets sympathomimétiques sur les récepteurs bêta 2 bronchiques, permettent une levée du bronchospasme par **le salbutamol** et **la terbutaline**.

Pharmacologie clinique des sympatomimétiques

Choc anaphylactique

- Le choc anaphylactique et les réactions allergiques affectent à la fois les systèmes cardiovasculaire et respiratoire. Il s’en suit : bronchospasme, congestion des muqueuses, collapsus cardio-vascualire etc… **L’adrénaline** est le traitement initial de choix que l’on peut associer aux glucocorticoïdes et anti-histaminiques au besoin.

Pharmacologie clinique des sympatomimétiques

Usages ophtalmologiques

- **Phényléphrine:** mydriatique que l'on peut utiliser pour l'examen ophtalmologique de la rétine.
- Elle peut être utilisée comme anti-congestif dans les allergies présentant une hypérémie des conjonctives.

Pharmacologie clinique des sympatomimétiques

Usages gynécologiques

Les sympathomimétiques bêta 2 sélectifs :

salbutamol, **terbutaline**, **ritodrine**:

Action inhibitrice des contractions utérines, lors de la menace d'accouchement prématuré.

Pharmacologie clinique des sympatomimétiques

Usages neurologiques

- Très peu répandus car souvent

décevants. Les substances «amphétamine like» sont suggérées dans le syndrome hypercinétique de l'enfant (caractérisé par manque d'attention soutenue, hyperactivité avec difficultés d'apprentissage).

Intoxication aux sympathomimétiques

- Elle se manifeste par une exagération de leurs effets pharmacologiques sur les systèmes cardio-vasculaire et nerveux. Les effets sont :

- Hémorragie cérébrale
- Oedéme aigue du poumon
- Angine ou infarctus du myocarde

Ces effets sont fréquents chez les personnes âgées et peuvent être annoncés par :

- Tremblements
- Insomnie
- Anxiété.

Merci de votre attention

amrioukahina@cnpm.org.dz